



Immunonutrition

Konstantin Mayer

ViDia – Christliche Kliniken Karlsruhe

Med. Klinik 4, Pneumologie + Schlafmedizin



1

Interessenskonflikte

Honorare für produkt-neutrale Vorträge (letzte 5 Jahre ≤ 2 per anno)

Abbott, AstraZeneca, Astellas, Baxter, BBraun, BerlinChemie,
Boehringer, Fresenius Kabi, GSK, MSD, Nestlé, Novartis, Pfizer

Nicht alle betreffen das Thema



2

Immunonutrition

- Ernährungsmedizinische Maßnahmen
- Lösen nützliche, positive Effekte in Kranken aus
- Nutzung von Nahrungs-Supplementen (oral, enteral, parenteral)
- Aminosäuren (Glutamin, Arginin, ...), Antioxidantien, n-3 Fettsäuren, Nukleotide, Probiotika, Spurenelemente, Vitamine



3

Agenda

1. Probiotika



By: Anika - Overstock, CC BY-SA 4.0
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Probiotika.jpg>



4

PROBIOTIKA

Lebende Mikroorganismen, die einen Gesundheitsbenefit für den Körper ausüben
 Bioökologische Steuerung: Verdrängung der "bösen" Bakterien und "gute" Bakterien anstelle einer Elimination



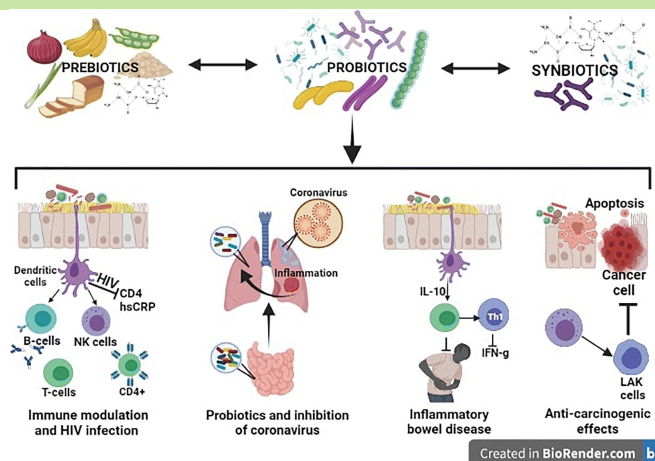
By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480>

5

Effekt der Probiotika?



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480>



Yadav MK et al., Applied Microbiology and Biotechnology
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>

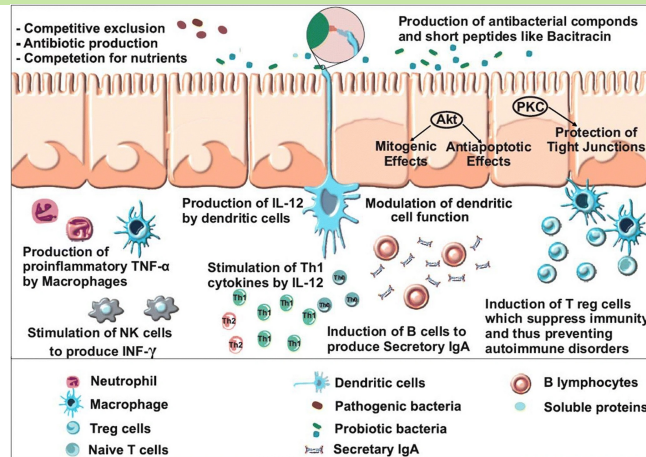
Created in BioRender.com 

6

Effekt der Probiotika?



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/index.php?curid=68130480>



Yadav MK et al., Applied Microbiology and Biotechnology
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>



7

Probiotika haben einen Effekt ... Wer profitiert????



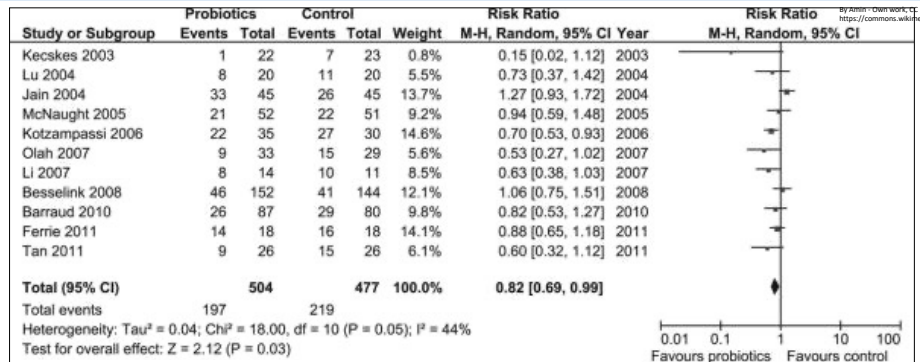
By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/index.php?curid=68130480>

- Lebertransplantation
- Traumapatienten
- ...?
- Hinweis: Teilnahme am Data Safety Monitoring Board einer Intensivstudie kann zu schweren juristischen Nebenwirkungen führen
- → Studienabbrüche nach einer negativen Studie und Anklage des Boards.



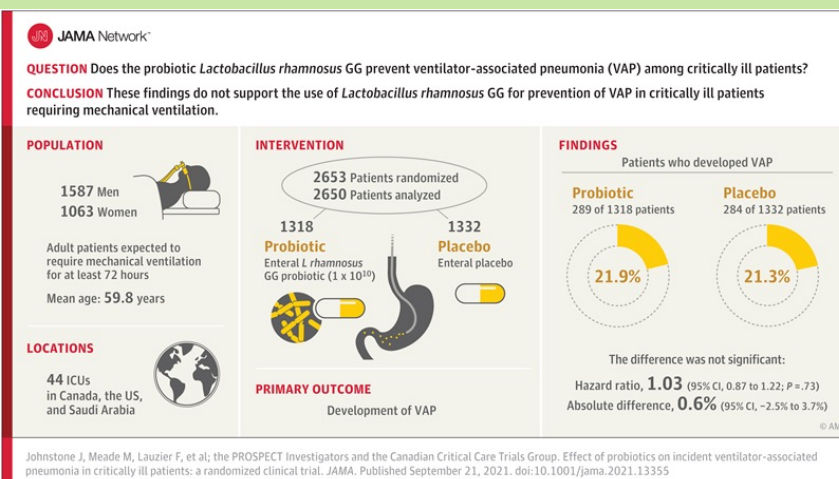
8

Positiver Effekt von Probiotika: Infektionen



- Sekundäre Infektionen
- VAP
- Trend: Verbesserung ICU-Sterblichkeit

Probiotika + Beatmungs-assoziierte Pneumonie (VAP)



Take Home Message

- Probiotika haben (k)einen Effekt in ICU-Patienten
- CAVE: Pankreatitis (Intestinale Ischämie)
- Lactobacillus rhamnosus GG kein Effekt für VAP
- Unklar
 - Präparation
 - Zeitpunkt
 - Patientengruppe
- Keine Empfehlung zur Anwendung außerhalb von Studien

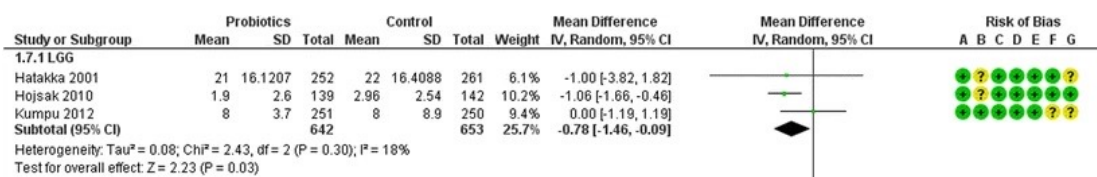


EMPFEHLUNG 37

Lactobacillus plantarum, Lactobacillus GG können bei kritisch kranken Patienten nach Lebertransplantation bzw. Polytrauma eingesetzt werden.
Starker Konsens (90 %)

DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“
S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 073-004)

Probiotika und Kinder? Atmenwegsinfekte – Dauer des Infekts



Lactobac. rhamnosus GG may be modestly effective in reducing duration of respiratory symptoms in children attending day care centers, whereas no effect was found on overall respiratory infections.

Probiotika und Kinder? Prävention nosokomialer Diarrhoe



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480

Study or subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of bias A B C D E F G
1.1.1 L rhamnosus GG (LGG)								
Hojdak 2010	19	376	44	366	18.9%	0.42 (0.25, 0.71)		+
Szajewska 2001	3	45	12	36	11.5%	0.20 (0.06, 0.66)		+
Subtotal (95% CI)	22	421	56	402	30.4%	0.35 (0.19, 0.65)		+
Total events	22		56					

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.06$; $\text{Chi}^2 = 1.26$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.26$); $I^2 = 21\%$
Test for overall effect: $Z = 3.31$ ($P = 0.0009$)

European Society for Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group (WG)

If the use of probiotics for preventing nosocomial diarrhea in children is considered,
the WG recommends using L rhamnosus GG

Bedingte Empfehlung für L rhamnosus GG

Hojdak, Iva et al.

Journal of Pediatric Gastroenterology and
Nutrition 66(1):3-9, January 2018.

doi: 10.1097/MPG.0000000000001637



13

Probiotika und Kinder? Prävention Antibiotika-assoziierte Diarrhoe



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480

Study or subgroup	Probiotics Events	Probiotics Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Risk ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of bias A B C D E F
1.1.1 S boulardii								
Kotowska 2005	4	132	22	137	4.0%	0.19 (0.07, 0.53)		+
Erdeve 2004	14	244	42	222	7.6%	0.30 (0.17, 0.54)		+
Shan 2013	6	167	18	166	4.8%	0.33 (0.13, 0.81)		+
Bin 2015	12	105	26	100	7.1%	0.44 (0.23, 0.82)		+
Zhao 2014	27	120	47	120	9.7%	0.57 (0.39, 0.86)		+
Casem 2013	11	69	16	71	6.5%	0.71 (0.35, 1.41)		+
Subtotal (95% CI)	837		816		39.7%	0.43 (0.30, 0.60)		+
Total events	74		171					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.07$; $\text{Chi}^2 = 8.26$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.14$); $I^2 = 39\%$ Test for overall effect: $Z = 4.87$ ($P < 0.00001$)								
1.1.2 Lactobacillus GG								
Vanderhoof 1999	7	93	25	95	5.6%	0.29 (0.13, 0.63)		+
Szajewska 2009	2	34	6	30	2.2%	0.29 (0.06, 1.35)		+
Anvola 1999	3	61	9	58	3.0%	0.32 (0.09, 1.11)		+
King 2010	3	8	4	7	3.7%	0.66 (0.22, 1.97)		+
Vaisanen 1998	6	23	8	26	4.7%	1.17 (0.47, 2.95)		+
Subtotal (95% CI)	219		226		19.3%	0.48 (0.26, 0.89)		+
Total events	21		52					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.07$; $\text{Chi}^2 = 8.26$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.14$); $I^2 = 40\%$ Test for overall effect: $Z = 2.33$ ($P = 0.02$)								

Saccharomyces boulardii

RECOMMENDATION. If the use of probiotics for preventing AAD in children is considered, the WG recommends using *S. boulardii* for preventing AAD in children.
QUALITY OF EVIDENCE: Moderate.
STRENGTH OF RECOMMENDATION: Strong.
RECOMMENDATION. If the use of probiotics for preventing *C. difficile*-associated diarrhea in children is considered, the WG suggests using *S. boulardii*.
QUALITY OF EVIDENCE: Low.
STRENGTH OF RECOMMENDATION: Conditional.

L rhamnosus GG (LGG)

RECOMMENDATION. If the use of probiotics for preventing AAD in children is considered, the WG recommends using *L. rhamnosus* GG.
QUALITY OF EVIDENCE: Moderate.
STRENGTH OF RECOMMENDATION: Strong

European Society for Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group (WG)

Bedingte Empfehlung für
S. boulardii (AAD + C diff) und
L rhamnosus GG (AAD)

Szajewska, Hania et al, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 62(3):495-506 2016

doi: 10.1097/MPG.0000000000001081



14

Probiotika und Kinder? Therapie akuter Gastroenteritis



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/index.php?curid=68130480>

- Akute Gastroenteritis mit hoher Prävalenz bei Kindern
- Orale Rehydratation ist die Maßnahme der Wahl
- Probiotika: viele Studien, ABER keine zwei guten Studien mit Benefit für einen Stamm

Weak recommendations for

(In descending order in terms of the number of trials evaluating any given strain)

S. boulardii (250–750 mg/day, for 5–7 days) (low to very low certainty of evidence)

L. rhamnosus GG ($\geq 10^{10}$ CFU/day, typically 5–7 day) (very low certainty of evidence)

L. reuteri DSM 17938 (1×10^8 to 2×10^8 to 4×10^8 CFU/day, for 5 days) (low to very low certainty of evidence)

L. rhamnosus 19070–2 and *L. reuteri* DSM 12246 (2×10^{10} CFU of each strain/d, for 5 days) (very low certainty of evidence)

Strong recommendation against

L. helveticus R0052 and *L. rhamnosus* R0011 (moderate certainty of evidence)

Weak recommendation against

Bacillus clausii strains O/C, SIN, N/R, and T (very low certainty of evidence)

Szajewska, H et al., on behalf of the
 Working Group on Probiotics and Prebiotics
 of the European Society for Paediatric
 Gastroenterology, Hepatology and
 Nutrition
 Journal of Pediatric Gastroenterology and
 Nutrition 71(2):261-269, August 2020.
 doi: 10.1097/MPG.0000000000002751



15

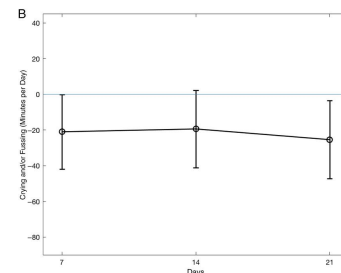
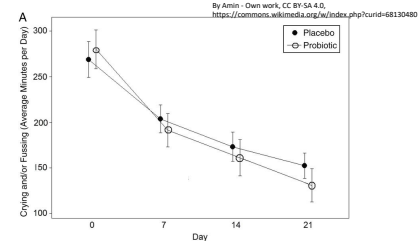
Probiotika und Kinder? Koliken bei Säuglingen



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/index.php?curid=68130480>

- Verminderung der Schreidauer bei gestillten Säuglingen nach 3 Wochen (21 d)
- 4 Studien, Effekt nur bei gestillten Säuglingen sichtbar

L. reuteri DSM17938 is effective in breastfed infants with colic and should be considered in this subgroup of infants with colic.



American Academy
 of Pediatrics



Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN®

Pediatrics. 2018;141(1). doi:10.1542/peds.2017-1811



16

Probiotika + Kinder wo sollte man vorsichtig sein?



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480>

- Frühgeborene
- Immun-kompromittierte
- Intensivpatienten
- Zentraler Venenkatheter
- Herzklappen-Erkrankungen
- Kurzdarm-Syndrom

Acta Paediatrica ISSN 0803-5213

REVIEW ARTICLE

Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups

Iva Hojsak^{1,2}, Valentina Fabiano³, Tudor Lucian Pop⁴, Olivier Goulet⁵, Gian Vincenzo Zuccotti⁶, Eugen Cullu Cokugras⁷, Massimo Pettinato-Mantovani^{1,8}, Sanja Kolacek⁹ (sanja.kolacek@gmail.com)

Acta Paediatrica 2018 107, pp. 927–937



Probiotika + Kinder Zusammenfassung



By Amin - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=68130480>

Table 1 Summary of proposed practice points for every reported clinical indication

Clinical indication	Practice points
Prevention of common infections	• If probiotics are considered for prevention of upper respiratory tract infections in children attending day care centres during winter months, only LGG could be considered. However, evidence is limited and meta-analyses confirming its efficacy are lacking.
Prevention of nosocomial infections	• If the use of probiotic for prevention of nosocomial diarrhoea is considered, only LGG (at least 10^9 CFU/day, for the duration of hospital stay) can be recommended.
Prevention of antibiotic-associated	• In prevention of AAD, LGG or <i>S. boulardii</i> should be considered. • <i>S. boulardii</i> is also to be considered in the prevention of <i>C. difficile</i>-associated diarrhoea.
Treatment of acute gastroenteritis	• In the treatment of AGE in children, LGG and <i>S. boulardii</i> may be considered as an adjunct to the oral rehydration therapy. • LGG should be administered for 5–7 days, at dose $\geq 10^{10}$ CFU/day. • <i>S. boulardii</i> should be administered for 5–7 days, at dose 250–750 mg/day.
Probiotics for prevention and treatment of infantile colic	• If the use of probiotic is considered, <i>L. reuteri</i> DSM 17938 is the only strain shown to be effective in the treatment of infantile colic in breastfed infants. • If administered, the dose of <i>L. reuteri</i> DSM 17938 is to be at least 10^8 CFU/day, provided for 21–30 days. • Limited evidence on the use of <i>L. reuteri</i> DSM 17938 in the prevention of infantile colic precludes specific recommendation.

Acta Paediatrica ISSN 0803-5213

REVIEW ARTICLE

Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups

Iva Hojsak^{1,2}, Valentina Fabiano³, Tudor Lucian Pop⁴, Olivier Goulet⁵, Gian Vincenzo Zuccotti⁶, Eugen Cullu Cokugras⁷, Massimo Pettinato-Mantovani^{1,8}, Sanja Kolacek⁹ (sanja.kolacek@gmail.com)

Acta Paediatrica 2018 107, pp. 927–937



Agenda

1. Probiotika
2. "Immunonutrition"



By Magellan - Own work, CC BY 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Magellan-7588911>



By Magellan - Own work, CC BY 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Magellan-7588911>



By Magellan - Own work, CC BY 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Magellan-7588911>

Immunonutrition

- Pharmakonutrition?
 - Erreichen eines Pharmakologischen Effektes
- Immun-modulierende Ernährung
 - Veränderung des Immunsystems
- Modulierte Ernährung
 - Verbesserte Ernährung
- Die Geschichte der Immunonutrition ist eine Geschichte schlecht gemachter Studien oder von Missverständnissen



By Magellan - Own work, CC BY 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/wiki/index.php?curid=7148911>

Glutamin



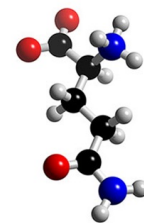
Ke Magdalen - Own work, CC BY-SA, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:KeMagdalen.jpg?usqp=AAU&usqp=AAU>

Höchstkonzentrierte AS des Körpers
(60% aller AS)

Stress-Stoffwechsel:
fakultativ essentielle AS (?)

Funktion:

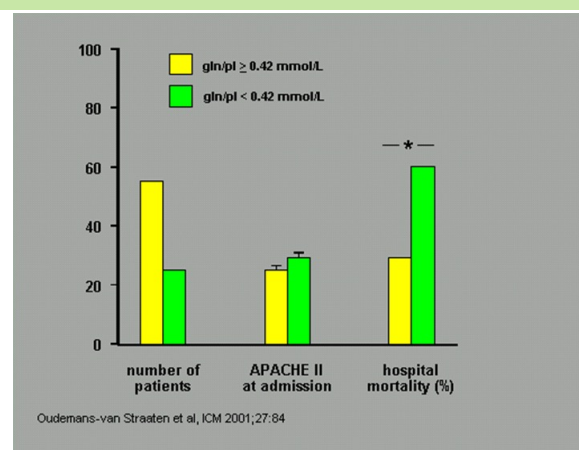
- Energiesubstrat für proliferierende Zellen (Lymphos, Enterozyten)
- Stickstoff-Carrier, Präkursor Nukleinsäuren, Nukleotide, Proteine
- Integrität intestinaler Mukosabarriere
- Glutathion Redox-System
- Zellprotektiv (Abnahme Apoptose, Zunahme HSP 70)



Glutaminmangel - Prognosefaktor

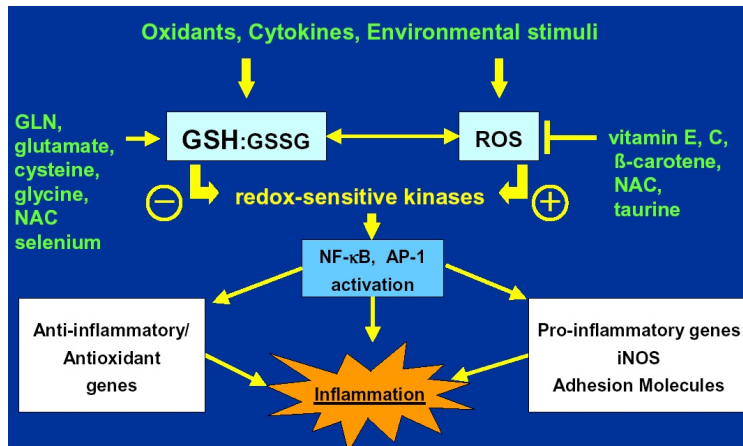


Ke Magdalen - Own work, CC BY-SA, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:KeMagdalen.jpg?usqp=AAU&usqp=AAU>



Akute schwere Erkrankungen führen zur Abnahme der Glutaminspiegel

Rationale



By Magellan - Own work, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Campfire_7588001

E. Roth, Wien



23

Glutamin beim kritisch Kranken:

BMJ

RESEARCH

Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients

- 10 Zentren in Schottland
- 502 Pat., erwartete Liegezeit > 48h und Notwendigkeit parenteraler Ernährung
- PN isocalorisch + isonitrogen, max. 7 Tage
 - » Glutamine 20g/d
 - » Selenium 500µg/d
 - » Both
 - » Neither
- Mediane Dauer PN 4-5 d



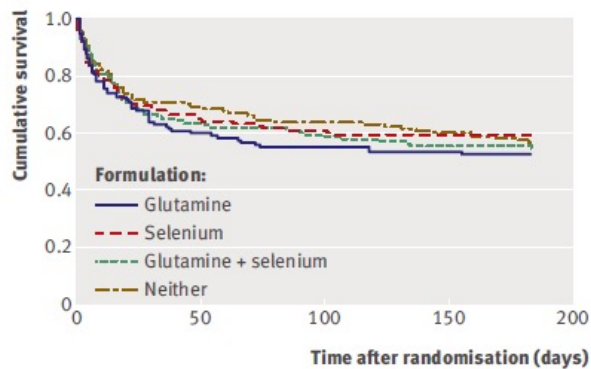
By Magellan - Own work, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Campfire_7588001

2011



24

Glutamin + Selen bei kritisch Kranken



Kein positiver Effekt auf

- Mortalität
- Infektionen
- Krankenhausverweildauer



25

REDOXS: Glutamin + Anti-Oxidantien & Selen



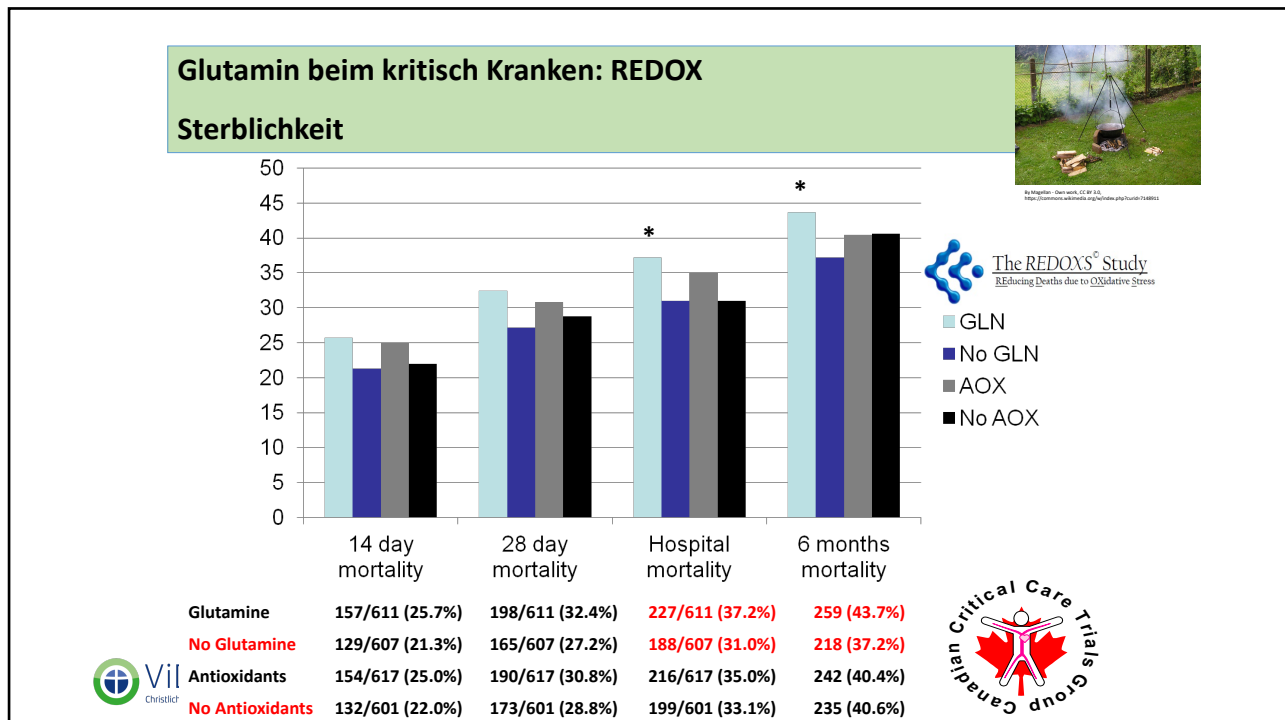
- Multinationale RCT
- 2 x 2-Design: Glutamin enteral + parenteral; parenteral Selen, Zink, β -Carotin, Vit E, Vit C
- 1.223 ICU-Patienten
- Instabile Patienten mit Schock und/oder (Multi)Organversagen (u.a. Niere + Leber)
- Wenig Ernährung (v.a. Protein) zusätzlich zu der Intervention

2013



Heyland, D., et al., N Engl J Med, 2013. 368: 1489-97.

26



27

Hochdosis Selen oder andere Antioxidantien parenteral

- Keine Empfehlung zum Einsatz von Hochdosis Selen oder anderen Antioxidantien im Intensivpatienten
- Empfehlungsgrad: B, starker Konsens (96% Zustimmung)

Singer P, et al., ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit, Clinical Nutrition (2018)

Logos: ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe

28

Empfehlung 2018 Glutamin parenteral, Supplement



By Magellan - Own work, CC BY-SA, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Campfire7588021>

- In instabilen + komplexen Intensivpatienten, speziell mit Leber- und Nierenversagen soll parenterales GLN –dipeptide nicht angewendet werden
- Empfehlungsgrad: A, starker Konsens (92.31% Zustimmung)

Singer P, et al., ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit, Clinical Nutrition (2018)



29

Immunonutrition – Intensivstation



By Magellan - Own work, CC BY-SA, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Campfire7588021>

EMPFEHLUNG 41

Immunmodulierende enterale Nährlösungen sollten bei kritisch kranken Patienten nicht eingesetzt werden.

Konsens (83%)

EMPFEHLUNG 48A

Eine enterale Glutaminpharmakotherapie sollte nicht durchgeführt werden.

Starker Konsens (94%)

EMPFEHLUNG 48B

Eine parenterale Glutaminpharmakotherapie kann bei Patienten erfolgen, die überwiegend parenteral ernährt werden müssen, und bei denen kein schweres Leber-, Nieren- oder Multiorganversagen vorliegt.

Konsens (87%)

DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“
S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 073-004)



30

Immunonutrition – Chirurgie

Arginin, Omega-3 Fette, Ribonucleotide



3.2.3 A-F postoperative

Daly 1992	18.8	11.1	41	20.4	9.6	44	0.8%	-1.60 [-6.03, 2.83]	1992
Daly 1995	16	0.9	30	22	2.9	30	13.1%	-6.00 [-7.09, -4.91]	1995
Schilling 1996	14.7	4	14	20.3	13	14	0.3%	-5.60 [-12.72, 1.52]	1996
Braga 1996	13.6	6.1	20	15.5	3.5	20	1.6%	-1.90 [-4.98, 1.18]	1996
Gianotti 1997	16.1	6.2	87	19.2	7.9	87	3.5%	-3.10 [-5.21, -0.99]	1997
Senkal 1997	27	2.3	77	30.6	3.1	77	20.8%	-3.60 [-4.46, -2.74]	1997
Braga 1998	13.7	4.8	55	16.1	5.9	55	3.8%	-2.40 [-4.41, -0.39]	1998
Snyderman 1999	15.3	9.1	82	17.4	11.9	47	1.0%	-2.10 [-6.03, 1.83]	1999
Di Carlo 1999	16.3	6.2	33	17.8	6.9	35	1.6%	-1.50 [-4.61, 1.61]	1999
Farreras 2005	13	2	30	15	2	30	15.1%	-2.00 [-3.01, -0.99]	2005
Subtotal (95% CI)			469			439	61.5%	-3.48 [-3.98, -2.98]	

Heterogeneity: $\chi^2 = 34.25$, $df = 9$ ($P < 0.0001$); $I^2 = 74\%$
 Test for overall effect: $Z = 13.60$ ($P < 0.00001$)

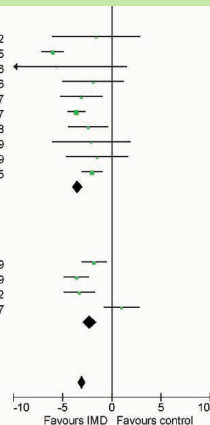
3.2.4 A-F perioperative

Braga 1999	11.1	4.4	102	12.9	4.6	104	10.2%	-1.80 [-3.03, -0.57]	1999
Senkal 1999	22.2	4.1	78	25.8	3.8	76	9.9%	-3.80 [-4.85, -2.35]	1999
Braga 2002	12	3.8	50	15.3	4.1	50	6.4%	-3.30 [-4.85, -1.75]	2002
Helminen 2007	10	4	50	9	5	50	4.9%	1.00 [-0.77, 2.77]	2007
Subtotal (95% CI)			280			280	31.4%	-2.24 [-2.94, -1.54]	

Heterogeneity: $\chi^2 = 19.65$, $df = 3$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 85\%$
 Test for overall effect: $Z = 6.26$ ($P < 0.00001$)

Total (95% CI) 817 788 100.0% -3.03 [-3.43, -2.64]

Heterogeneity: $\chi^2 = 68.66$, $df = 16$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 77\%$
 Test for overall effect: $Z = 15.14$ ($P < 0.00001$)
 Test for subgroup differences: $\chi^2 = 9.59$, $df = 3$ ($P = 0.02$), $I^2 = 68.7\%$



Liegezeit, ähnliche Effekte für Infektionen und Wundheilung

Immunonutrition in High-Risk Surgical Patients / Marik and Zaloga
 (JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:378-386)

Immunonutrition – Chirurgie

Arginin, Omega-3 Fette, Ribonucleotide



Peri- or at least postoperative administration of specific formula enriched with immunonutrients (arginine, omega-3-fatty acids, ribonucleotides) should be given in malnourished patients undergoing major cancer surgery (B) (BM, HE).

There is currently no clear evidence for the use of these formulae enriched with immunonutrients vs. standard oral nutritional supplements exclusively in the preoperative period (O).

Grade of recommendation B/O – consensus (89% agreement)

A. Weimann et al. / Clinical Nutrition 36 (2017) 623–650

Zusammenfassung Immunonutrition: ICU / Chirurgie



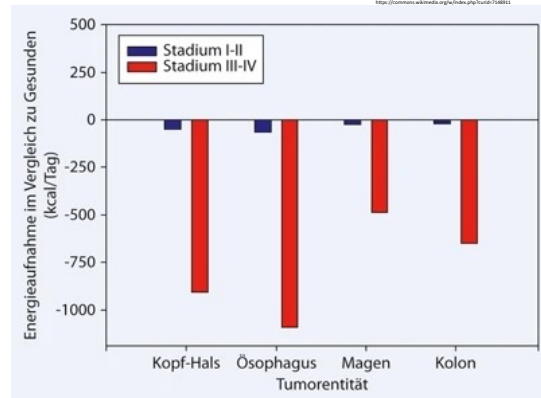
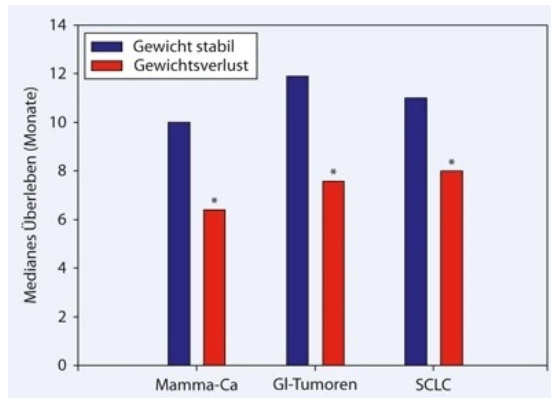
- Peri / Postoperative Ernährung von unterernährten Patienten mit großer Tumorchirurgie („Arginin, n-3 Lipide, Nucleotide“)
- Keine Nutzung bei Intensivpatienten
- Kein orales / enterales Glutamin
- Ggf. parenterales Glutamin bei Patienten ohne Nieren/Leberversagen und mit fast ausschließlich parenteraler Ernährung

Maligne Erkrankung und Immunonutrition?



- Hydroxy-Methylbutyrat – Wasting?
- N-3 Fettsäuren – Inflammatorischer Phänotyp?
- ...

Ernährung und Tumor

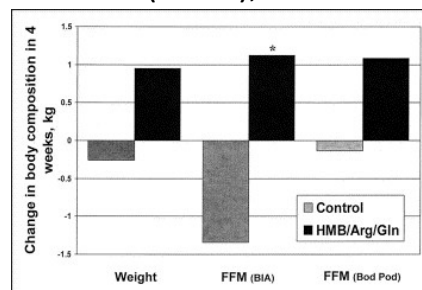
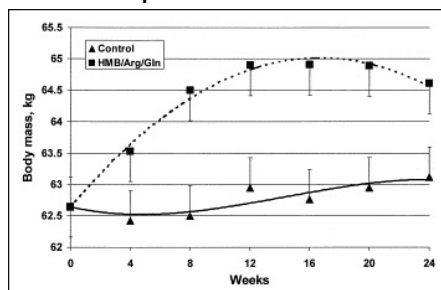


35

Maligne Erkrankung und Hydroxy-Methylbutyrat



- β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (3 g/d), Glutamin (14 g/d) und Arginin (14 g/d), isonitrogene Kontrolle
- Tumorpatienten mit Gewichtsverlust (> 5%), 14 Kontrollen, 18 HMB



Zweite Studie
ohne Erfolg

36

Empfehlungen für HMB bei Tumorkachexie?



β -Hydroxy- β -Methylbutyrat kann in Kombination mit Glutamin und Arginin bei Tumorpatienten zum Erhalt der Muskelmasse eingesetzt werden.

Grad C, starker Konsens

LL Klinische Ernährung in der Onkologie, J. Arends et al., Aktuel Ernährungsmag 2015; 40:e1-e74



37

Inflammatorischer Phänotyp

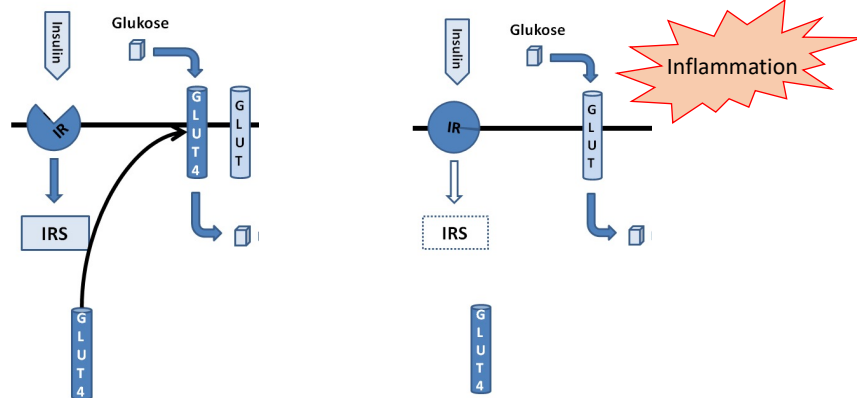


- Erhöhte pro-inflammatorischer Zytokine (TNF- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6)
- Erhöhte Akute-Phase-Proteine (CRP, Fibrinogen),
- Abfall Albumin
- Insulinresistenz
- Appetitverlust, Katabolie
- Fatigue, verminderte Aktivität



38

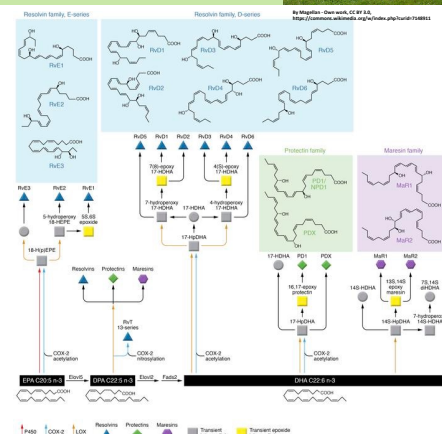
Inflammatorischer Phänotyp



Verändert nach
Mayer K et al., Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2011 Apr;46(4):276-82
VIDIA
Christliche Kliniken Karlsruhe

39

Omega-3 Fettsäuren → Specialized Pro-resolving Mediators (SPMs)



Serhan, Nature Reviews Immunology 2008

VIDIA
Christliche Kliniken Karlsruhe

Serhan CN & Levy BD, J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI97943

40

Empfehlungen für n-3 Fette bei Tumorkachexie?



- Zur Verbesserung der Inflammationsmarker, des Appetits, der Nahrungsaufnahme und der Lebensqualität Eicosapentaensäure (1,5 – 2,5g/d; auch im Fischöl)
- Empfehlung Grad C – „kann“
- Compliance-Probleme!!!
- Achtung: Blutungsrisiko – “urban legend”
- **Keine Empfehlung** zur Verringerung von Nebenwirkung oder Verbesserung von Wirkung einer Chemotherapie



ViDia

Christliche Kliniken Karlsruhe

LL Klinische Ernährung in der Onkologie, J. Arends et al., Aktuel Ernährungsmed 2015; 40:e1-e74

41

Strahlentherapie und Immunonutrition?



Keine Empfehlung für:

- Glutamin (oral oder als Mundspülung)
 - Datenlage nicht ausreichend
- Probiotika
 - Datenlage nicht ausreichend

Empfehlung 35:

Die supplementierende Applikation von Glutamin während einer Strahlentherapie zur Verminderung von Schleimhautschäden wird nicht generell empfohlen.

(B; starker Konsens)

Empfehlung 36:

Eine Empfehlung zum Einsatz von Probiotika während einer Strahlentherapie kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht gegeben werden.

(C; Konsens)



ViDia

Christliche Kliniken Karlsruhe

LL Klinische Ernährung in der Onkologie, J. Arends et al., Aktuel Ernährungsmed 2015; 40:e1-e74

42

Zusammenfassung Maligne Erkrankung und Immunonutrition



- Eingeschränkte Empfehlung für Hydroxy-Methylbutyrat und n-3 Fette bei Wasting
- Negativ Empfehlung für Glutamin, Probiotika, ...

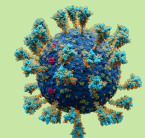


LL Klinische Ernährung in der Onkologie, J. Arends et al., Aktuel Ernährungsmed 2015; 40:e1-e74

43

Agenda

1. Probiotika
2. "Immunonutrition"
3. COVID-19



By Alamy Scientific/Alamy (Image Producer, CC, Editor), Valentin Arlt/Alamy (Scientific Consultant) - Own work,
CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_SARS-CoV-2.jpg



By Alamy Scientific/Alamy (Image Producer, CC, Editor), Valentin Arlt/Alamy (Scientific Consultant) - Own work,
CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_SARS-CoV-2.jpg



By Alamy Scientific/Alamy (Image Producer, CC, Editor), Valentin Arlt/Alamy (Scientific Consultant) - Own work,
CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_SARS-CoV-2.jpg



44

Agenda

1. Probiotika
2. "Immunonutrition"
3. COVID-19



45

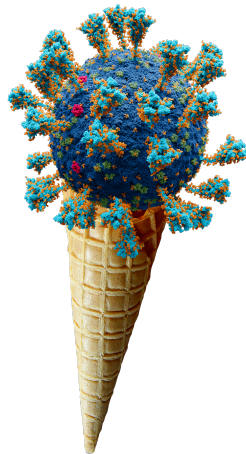
Ernährung - ... was hat Paul E. Marik alles schon gesagt?

- 2003: „**Death by Parenteral Nutrition**“
- 2017: HAT-protocol in Sepsis:
hydrocortison, ascorbic acid (Vit. C), thiamine
Sterblichkeit 8.5 vs. 40.4%
- 2021: I-MASK+ protocol in COVID-19:
Ivermectin, Vit. C + D, Quercetin, Zink, Melatonin + ASS



46

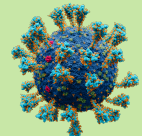
Ernährung und COVID-19



By Alexey Solodovnikov (Idea, Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=104914011>

<https://pixabay.com/de/photos/eist%C3%BCte-eiswaffel-s%C3%BCC%C3%9F-2290071/>

COVID-19 und Ernährung ... ambulant

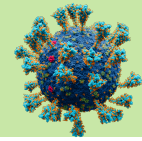


By Alexey Solodovnikov (Idea, Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=104914011>

- „... das waren die dunkelsten Tage meines Lebens ...“
- „... ich habe mich nicht getraut einzuschlafen, ich dachte ich wache nicht mehr auf ...“
- „... ich konnte 5 Tage nichts essen, habe nur Wasser getrunken...“
- „... ich schmeckte nichts mehr und hatte keinen Hunger ...“

Zitate aus der Ambulanz ...
Post / Long-COVID Patienten
Stand 01-2022

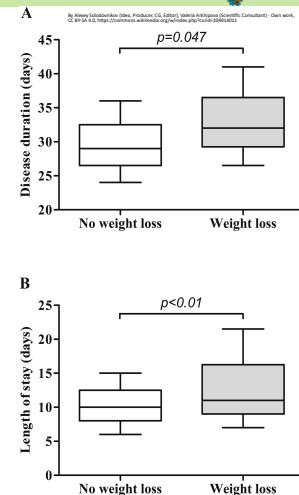
COVID-19: Gewichtsverlust durch Erkrankung



- Italien, Frühjahr 2020
- 213 Patienten, stationäre und ambulante Verläufe
- Längere Erkrankungsdauer oder Liegezeit korrelieren mit Gewichtsverlust, sowohl ambulant als auch stationär
- Höheres CRP und schlechtere Nierenfunktion in der Gruppe mit Gewichtsverlust

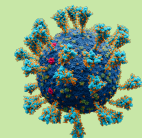


Clinical Nutrition 2021 402420-2426DOI: (10.1016/j.clnu.2020.10.043)



49

COVID-19: Gewichtsverlust durch Erkrankung



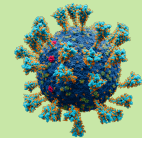
- Screening mittels NMA-Tool: 54,7 % mit Risiko einer Malnutrition, 6,6% mit Unterernährung.
- Patienten mit Risiko für Malnutrition werden häufiger stationär aufgenommen
- 31% der stationären Patienten verlieren > 5% des Aufnahmegewichts (Median 6,5 kg) entsprechend 8,1 % des Körpergewichts



Clinical Nutrition 2021 402420-2426DOI: (10.1016/j.clnu.2020.10.043)

50

ICU – keine invasive Beatmung



Präintubationsphase

AUSSAGE 7

Bei nicht intubierten COVID-19-Intensivpatienten, die das Energieziel mit einer oralen Diät nicht erreichen, sollte zuerst ONS und dann eine EE eingesetzt werden. Wenn es Einschränkungen für den enteralen Weg gibt, kann eine periphere PE verschrieben werden, sofern das Energie-Protein-Ziel nicht durch orale oder enterale Ernährung erreicht wird.

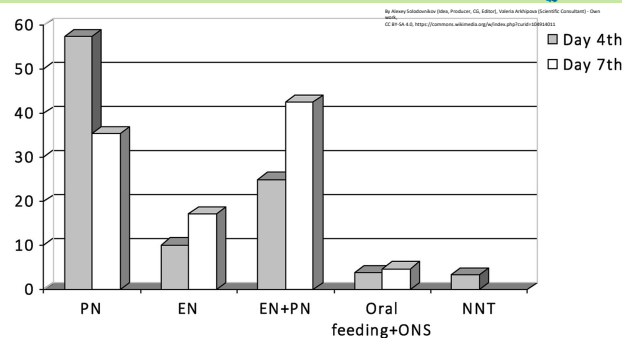
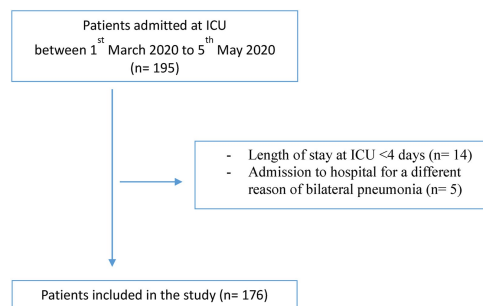
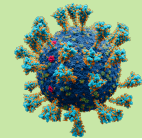
ESPEN-Expertenerklärungen und praktischer Leitfaden für das Ernährungsmanagement von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

<https://doi.org/10.1055/a-1179-9594> Aktual Ernährungsmed 2020; 45: 182–192



51

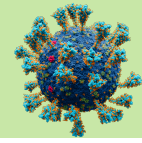
Retrospektive Daten aus Brasilien ...



M. Miguélez et al., *Clinical Nutrition* DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.020

52

Nicht-invasive Beatmung - ICU Enterale Ernährung? Parenterale Ernährung?



By Arseny Fedotkin/Corbis (Data Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronavirus_SARS-CoV-2.png

- Retrospektive multizentrische Case Control Studie, New York, Frühjahr 2020
- 111 Patienten mit parenteraler Ernährung vs. 1863 Patienten Kontrollgruppe
- **PN Patienten hatten niedrigeres Risiko für Verschlechterung der Beatmung** (OR = 0.804, 95% CI 0.720 - 0.899), nach Match für Alter, BMI, Charlson Comorbidity Index, Geschlecht
- CAVE keine RCT – aber auch kein Gefahrensignal
- ? Kalorien ? EN unter NIV ? ???

Table 1
Numerical Assignment of Oxygen Requirements. Oxygen requirements were assigned a number based on the order of escalation to assist with statistical analysis.

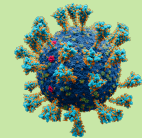
Discharged	-1
Room Air	0
Nasal Cannula	1
Simple Mask	2
Non-rebreather/Venturi mask	3
High Flow Nasal Cannula	4
CPAP	5
BiPAP	6
Endotracheal tube	7
Ventilator	8
Death	9



Subramanian K et al., Clinical Nutrition ESPEN 46 (2021) 206e209

53

Vorschläge Intensivstation



By Arseny Fedotkin/Corbis (Data Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronavirus_SARS-CoV-2.png

► **Tab. 2** Ernährungstherapie

Setting	Intensivstation Tag 1–2	Intensivstation Tag 2–
Sauerstofftherapie und mechanische Beatmung	FNC, gefolgt von mechanischer Beatmung	mechanische Beatmung
Organversagen	Verschlechterung des Atemstatus; ARDS; möglicher Schock	Multiorganversagen möglich
Ernährungstherapie	Energie- und Proteinziel definieren; bei FNC oder NIV Energie/ Protein oral oder enteral verabreichen; wenn dies nicht möglich ist, dann parenteral	Bevorzugt frühe enterale Ernährung verwenden; hohe Proteinaufnahme und Mobilisierung
Entsprechend der Progression vorgeschlagen. FNC: Flow-Nasenkannüle; ARDS: akutes respiratorisches Syndrom	Die Ernährungstherapie in Verbindung mit der Unterstützung der Atmung durch mechanische Beatmung. Enteral: enterale Nahrungssupplemente; NIV: nicht invasive Ventilation	

ESPEN-Expertenerklärungen und praktischer Leitfaden für das Ernährungsmanagement von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

<https://doi.org/10.1055/a-1179-9594> Aktual Ernährungsmag 2020; 45: 182–192



54

Nach Intubation

Sondenanlage: so hoch wie möglich
und so tief wie nötig

Prokinetika:
MCP / Erythromycin

ESPEN-Expertenerklärungen und praktischer Leitfaden für das
Ernährungsmanagement von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

<https://doi.org/10.1055/a-1179-9594> Aktual Ernährungsm 2020; 45: 182–192



AUSSAGE 8

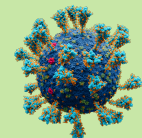
Bei intubierten und beatmeten Intensivpatienten mit COVID-19 sollte die EE über eine nasogastrale Sonde begonnen werden. Eine postpylorische Applikation sollte bei Patienten mit Magenentleerungsstörung trotz prokinetischer Behandlung oder bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko erfolgen. Die Bauchlage stellt an sich keine Einschränkung oder Kontraindikation für eine EE dar.

AUSSAGE 9

Für Intensivpatienten, die in der 1. Woche auf der Intensivstation die erforderliche Menge an EE nicht tolerieren, sollte eine zusätzliche PE von Fall zu Fall erwogen werden. PE sollte erst dann gestartet werden, wenn alle Strategien zur Optimierung der Toleranz für EE ausgeschöpft wurden.

55

Extubation ...



By Maxima Scientific/Science (Editor, Producer, CG, Editor), Science Art/Science (Scientific Consultant) - Own work, CC-BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronavirus.jpg#/media/File:Coronavirus.jpg>

- Schluckstörung?
- Neurologische Einschränkung?
 - Apoplex?
 - Mikroangiopathie?
 - Vorbestehende Veränderung?
- Logopädie?

AUSSAGE 10

Bei Intensivpatienten mit Dysphagie kann eine texturan-
gepasste Nahrung nach der Extubation in Betracht ge-
zogen werden. Wenn sich das Schlucken als unsicher he-
rausstellt, sollte EE verabreicht werden. Bei hohem Aspi-
rationsrisiko kann eine postpylorische EE oder, falls dies
nicht möglich ist, eine vorübergehende PE, auch während
des Schlucktrainings nach Entfernung der nasalen Ernäh-
rungs-sonde, durchgeführt werden.

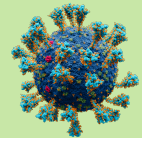
ESPEN-Expertenerklärungen und praktischer Leitfaden für das
Ernährungsmanagement von Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

<https://doi.org/10.1055/a-1179-9594> Aktual Ernährungsm 2020; 45: 182–192



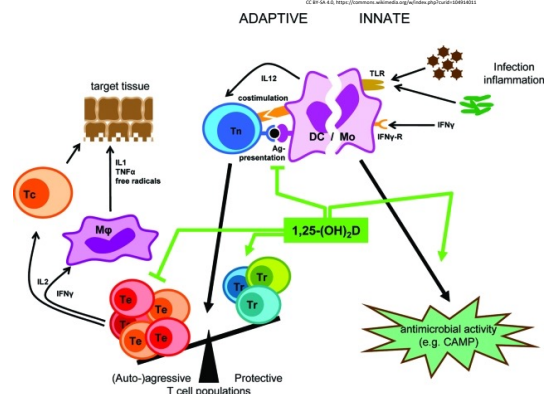
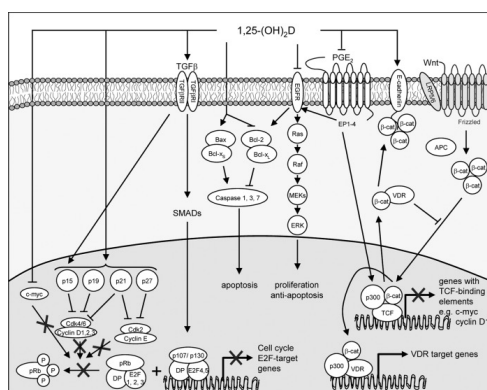
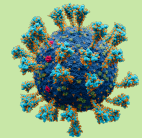
56

COVID-19: Vitamin D und Ivermectin



- 2021: I-MASK+ protocol in COVID-19:
Ivermectin, Vit. C + D, Quercetin, Zink, Melatonin + ASS

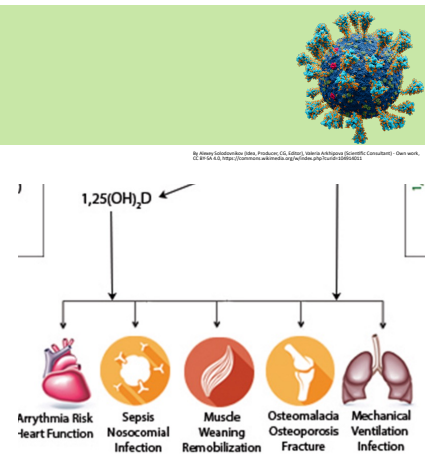
Wirkung von „Vitamin“ D



„Vitamin“ D

- Vitamin D ist ein Steroidhormon
- Vitamin D reguliert ca. 200 Gene
- Aktives Vitamin wird nicht nur in der Niere produziert
- Vitamin D hat neben Ca-Stoffwechsel viele andere Funktionen
 - Regulation von Entzündung
 - Kardiale Funktion
 - ...
- Vitamin D Mangel → Meta-Analyse höhere KKH-Sterblichkeit

K de Haan et al.; Critical Care 2014; 18:660

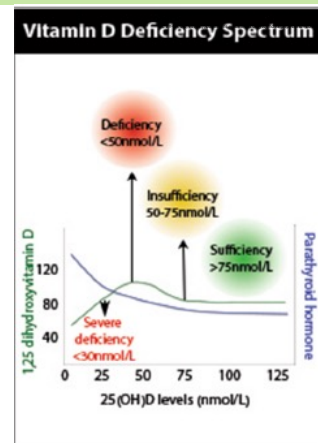


K. Amrein et al.; Intensive Care Med, online DOI 10.1007/s00134-015-3937-4

59

Vitamin Status und COVID-19

- Defizienz < 50 nmol/l
- Schwere Defizienz < 25 nmol/l

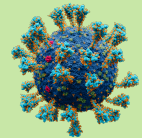


K. Amrein et al.; Intensive Care Med, online DOI 10.1007/s00134-015-3937-4

60

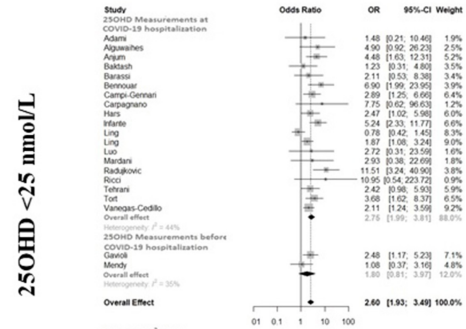
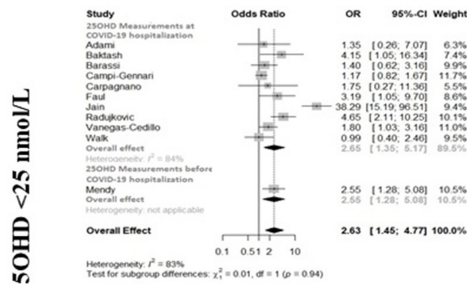
Meta-Analyse Vitamin D – COVID

54 Studien (49 publiziert, 5 pre-print)- 1,403,715 Menschen
Qualität der Studien und Daten?



COVID-19 related ICU admission

COVID-19 related death



Aufnahme ICU
Odd Ratio 2,63 (1,45 – 4,77)

Ähnliche Daten für Defizienz und Insuffizienz

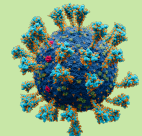
Versterben
Odd Ratio 2,60 (1,93 – 3,49)



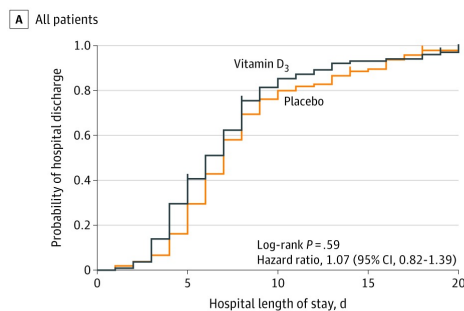
Chiodini I et al., Front. Public Health 9:736665. doi: 10.3389/fpubh.2021.736665

61

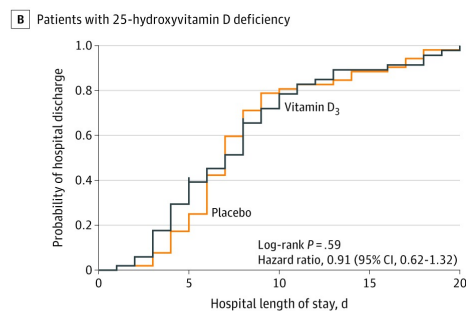
RCT: Vitamin D, stationäre Patienten in Brasilien – COVID-19



Krankenhaus-Entlassung, 240 Patienten, 200000 IU Vitamin D₃



No. of patients at risk				
Vitamin D ₃	119	74	26	18
Placebo	118	87	34	23



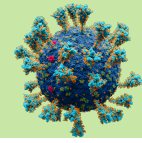
No. of patients at risk				
Vitamin D ₃	57	36	16	11
Placebo	58	45	16	12



Murai IH et al., JAMA. 2021;325(11):1053-1060. doi:10.1001/jama.2020.26848

62

Vitamin D – negative Empfehlung



By: Arseny Solodovnikov (Data Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Open Access
CC-BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:pfu7401n-120454031>

8.2.3. Sonstige Therapieansätze

8.2.3.1. Vitamin D₃

Empfehlung 32	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A ↓↓↓	Vitamin D₃ soll nicht bei hospitalisierten Patienten zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.

Stand 05.10.2021

AWMF-Register-Nr. 113/001

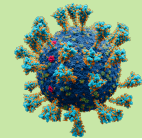
S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

Stefan Kluge, Uwe Janssens, Tobias Welte, Steffen Weber-Carstens, Gereon Schälte, Christoph D. Spinner, Jakob J. Malin, Petra Gastmeier, Florian Langer, Martin Wepler, Michael Westhoff, Michael Pfeifer, Klaus F. Rabe, Florian Hoffmann, Bernd W. Böttiger, Julia Weinmann-Menke, Alexander Kersten, Peter Berlit, Marcin Krawczyk, Wiebke Nehls, Reiner Haase, Oliver J. Müller, Monika Nothacker, Gernot Marx, Christian Karagiannidis

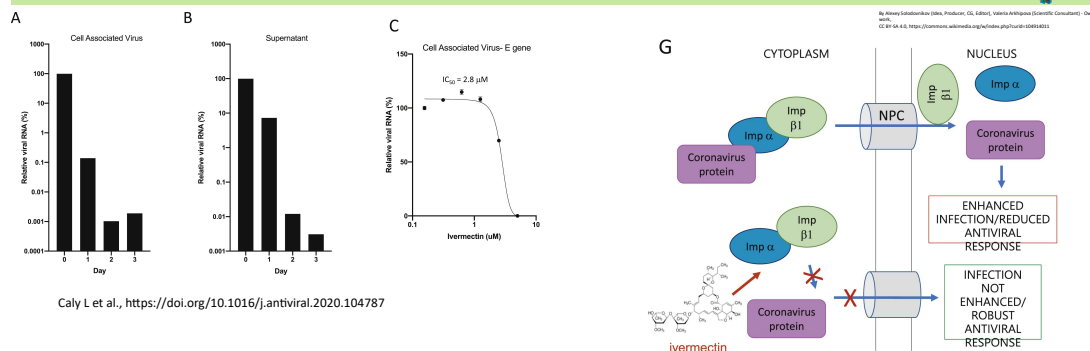


63

Ivermectin verhindert die Replikation von SARS-CoV-2 in Zellkultur



By: Arseny Solodovnikov (Data Producer, CG, Editor), Valeria Arkhipova (Scientific Consultant) - Open Access
CC-BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:pfu7401n-120454031>



Caly L et al., <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

Konzentration im Patienten erreichbar?

However, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies suggest that achieving the plasma concentrations necessary for the antiviral efficacy detected in vitro would **require administration of doses up to 100-fold higher than those approved for use in humans**.^{14,15}

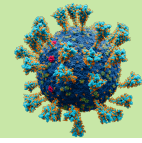
NIH COVID Guideline 2022-01-11,

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/>



64

Ivermectin Studien?



- Bisher keine guten + großen Studien zum Effekt (Sterblichkeit, Verbesserung etc)
- Bisher keine ausreichende Daten zur Viruselimination

Ivermectin

- There is insufficient evidence for the Panel to recommend either for or against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19. Results from adequately powered, well-designed, and well-conducted clinical trials are needed to provide more specific, evidence-based guidance on the role of ivermectin in the treatment of COVID-19.

NIH COVID Guideline 2022-01-11,
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/>

Empfehlung 27	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 09/2021
Empfehlungsgrad: A↓↓	Ivermectin soll bei hospitalisierten Patienten nicht zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden.

Stand 05.10.2021

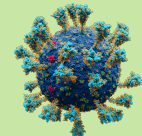
AWMF-Register-Nr. 113/001

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19



65

COVID-19: Vitamin D und Ivermectin keine ausreichende Evidenz



- 2021: I-MASK+ protocol in COVID-19:
 Ivermectin, Vit. C + D, Quercetin, Zink, Melatonin + ASS



CC Pixabay



CC Pixabay



CC Pixabay



66

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

